

肠道微生物代谢产物介导芳香烃受体 信号通路的研究进展

■ 王汝都¹ 霍磊¹ 郑永军^{2*}

(1. 河南农业职业学院, 河南郑州 451450; 2. 新郑市畜牧技术服务中心, 河南新郑 451100)

摘要: 芳香烃受体是一种依赖于配体激活的转录因子, 属于碱性螺旋-环-螺旋-Per-Arnt-Sim 转录因子家族的成员。芳香烃受体能整合来自环境、饮食、微生物和代谢的信号启动配体、细胞及环境依赖的靶基因转录, 在调节异生代谢、细胞分化、干细胞维持和免疫方面起着重要作用。肠道微生物代谢产物在芳香烃受体信号通路中起着重要作用, 可通过调整饮食调控肠道微生物群结构及其代谢产物含量, 从而提高机体的健康状况。文章综述了肠道微生物代谢产物介导芳香烃受体信号通路的研究, 包括芳香烃受体的结构、配体及其信号通路的概述, 以及肠道微生物代谢产物在芳香烃受体信号通路中的作用。

关键词: 芳香烃受体; 色氨酸代谢物; 酚类代谢物; 短链脂肪酸; 信号通路

doi: 10.13302/j.cnki.fi.2025.02.023

中图分类号: S852.6

文献标识码: A

文章编号: 1001-991X(2025)02-0154-07

Advances in Gut Microbial Metabolites Mediating the Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Pathway

WANG Rudu¹ HUO Lei¹ ZHENG Yongjun^{2*}

(1. Henan Vocational College of Agriculture, Henan Zhengzhou 451450, China; 2. Xinzheng Livestock Technology Service Center, Hennan Xinzheng 451100, China)

Abstract: Aryl hydrocarbon receptor is a ligand-dependent transcription factor that belongs to the basic helix-loop-helix-per-Arnt-Sim family of transcription factors. Aryl hydrocarbon receptors integrate environmental, dietary, microbial, and metabolic signals to initiate ligand, cell, and environment-dependent transcription of target genes, and play an important role in regulating heteroblastic metabolism, cell differentiation, stem cell maintenance, and immunity. Intestinal microbial metabolites play an important role in the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. The structure of intestinal microbiota and its metabolites can be regulated by adjusting diet, thereby improving the health of the body. This article reviews the research on aryl hydrocarbon receptor signaling pathway mediated by intestinal microbial metabolites, including the structure of aryl hydrocarbon receptor, an overview of its ligands and signaling pathways, and the role of intestinal microbial metabolites in aryl hydrocarbon receptor signaling pathway.

Key words: aryl hydrocarbon receptor; tryptophan metabolites; phenolic metabolites; short-chain fatty acids; signaling pathway

作者简介: 王汝都, 硕士, 副教授, 研究方向为动物疫病防控。

*通信作者: 郑永军, 高级兽医师。

收稿日期: 2024-11-15

基金项目: 河南省自然科学基金项目[232300420005]; 河南农业职业学院家畜生态养殖科研创新团队项目[ZZ2405TD03]

芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)作为一个重要的分子靶点, 与肠道微生物的代谢产物密切相关。AhR广泛表达于宿主多种类型细胞中, 对调节细胞毒性、细胞增殖分化、神经发育以及免疫应答等生理过程发挥重要作用^[1-2]。在白细胞中, AhR可以参与免疫调节和抗炎反应; 在小胶质细胞中, AhR与

神经炎症和神经保护有关。同时,AhR在大多数肿瘤细胞中上调,并与肿瘤增殖、侵袭、转移和免疫逃逸等过程密切相关^[3]。研究表明,AhR的激活能够诱导树突状细胞免疫耐受,促进调节性T细胞的分化和增殖,进而导致肿瘤免疫逃逸和恶性增殖^[4-6]。

肠道菌群在宿主生理学中占据重要地位,通过调控肠道菌群改善宿主健康已成为一种具有潜力的方法。近年来,越来越多的研究揭示了肠道微生物代谢产物在机体健康和疾病发展中的关键作用^[7]。在稳态条件下,饮食或菌群来源的配体可激活多种细胞的AhR信号,通过分泌白细胞介素(interleukin, IL)-22、诱导IL-10受体(R)表达、强化紧密连接功能等方式,维持肠道屏障的完整性^[8]。脆弱拟杆菌衍生的3-苯丙酸通过激活AhR信号,增加肠道紧密连接等相关蛋白的表达,进而促进肠道屏障功能^[9]。罗伊氏乳杆菌、保加利亚乳杆菌或微生物产物如色氨酸代谢物、吲哚-3-丙酮酸、尿石素A、短链脂肪酸、二羟基喹啉等通过激活AhR调节炎症^[10]。这些研究揭示了肠道微生物代谢产物与AhR之间的相互作用及其调控机制,为理解肠道微生物在宿主健康与疾病中的作用提供了新的视角。本文综述了肠道微生物代谢产物在AhR信号通路中的重要作用,包括其对AhR信号通路的影响、相关机制的探索以及潜在的治疗应用,以期为进一步的研究和应用提供有价值的参考。

1 AhR的结构

AhR属于碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)-Per-Arnt-Sim(Per-Arnt-Simhomology domain, PAS)家族蛋白,由位于N端的bHLH域、C端的可变域和两个重复的中央PAS域组成,分别称为PAS-A和PAS-B^[11]。其中,bHLH结构域位于AhR蛋白的N端,不仅促进了AhR与靶基因启动子区的紧密结合,还参与了蛋白质的二聚化过程,从而实现了靶基因的精准调控^[11]。PAS结构域通过与AhR核转位蛋白的相互作用及配体的结合,共同促进了蛋白质复合物的形成,为后续的转录调控提供了物质基础^[11]。C末端区域是一个富含谷氨酸的结构域,在募集转录因子以及转录激活过程中发挥着至关重要的作用,确保了基因表达的准确性和高效性^[11]。

2 AhR配体

AhR能够广泛识别并响应不同的外源性和内源性分子。现已发现,AhR的配体包括源自外部环境的

污染物,以及在胃部和肠道或其他器官中由于光氧化或氧化应激而转化的吲哚代谢物。其中,卤代芳烃,特别是环境中的异质物2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD),对AhR具有极高的外源性亲和力,能够引发各物种和组织特异性的生物和毒性效应,导致AhR的持续活化^[12]。另一方面,内源性配体如6-甲酰吲哚并(3,2-b)咔唑[6-formylindolo(3,2-b)carbazole, FICZ]同样具有显著的AhR亲和力^[13]。低浓度的FICZ可抵抗病原菌,刺激抗肿瘤功能,而高浓度时则可能表现出与TCDD相似的毒性效应,如免疫抑制和促癌作用^[13]。这种配体对AhR的双重效应,体现了AhR在调节生物体复杂功能时的精细与复杂。此外,膳食成分和肠道微生物代谢物也可以作为AhR配体,对肠上皮内淋巴细胞的发育、维持和功能是必需的。Vyhldalová等^[14]研究发现,多种肠道微生物的色氨酸代谢物都能作为AhR的低效激动剂,激活AhR的核易位和AhR:AhR核转位蛋白异二聚体的形成^[14]。膳食来源的AhR配体包括色氨酸代谢物、靛蓝、靛玉红、姜黄素、类胡萝卜素、酮类化合物、胆红素和胆绿素、2-(1H-吲哚-3-基羰基)-4-噻唑羧酸甲酯、吲哚-3-硫酸盐、吲哚-3-甲醇、没食子酸和类花生酸等多种化合物^[15]。这些配体通过与AhR的相互作用,参与调节生物体的多种生理功能,如细胞增殖、分化、免疫应答等。

3 AhR信号通路

外源性环境中或内源性代谢副产物中的化合物可以与AhR结合,通过不同的信号通路触发适应性细胞反应。在脊椎动物中,AhR在多种细胞中广泛表达,参与调节细胞增殖、分化和应激反应^[11]。多种化合物可作为AhR激动剂或抑制剂调节靶基因的表达。在AhR经典信号通路中,首先,AhR与分子伴侣Hsp90、共分子伴侣p23以及AhR结合蛋白XAP2形成胞质复合物^[8]。当配体与AhR结合后,AhR从胞质转位到细胞核^[16]。在细胞核中,AhR与Hsp90、p23和XAP2分离,并与AhR核转位蛋白形成异源二聚体^[16]。该异源二聚体与目标基因的启动子结合,激活细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)中CYP1A1、CYP1A2和CYP1B1等基因的转录,进而通过影响AhR受体的新陈代谢促进反馈,调节AhR的活性^[2]。此外,AhR参与控制细胞功能的主要信号级联反应。

AhR与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、Janus激酶(janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)以及核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)等关键信号通路存在复杂的相互作用^[16]。例如,AhR可以通过多种机制干扰EGFR的信号转导,包括通过释放原癌基因(c-Src)导致AhR依赖性激活EGFR;AhR诱导EGFR配体表达等^[16]。此外,AhR还可以通过不同途径调节JAK/STAT信号通路,刺激细胞因子的表达,如白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素21(IL-21)、白细胞介素22(IL-22)等^[16]。在脂多糖处理的巨噬细胞中,AhR可以依次激活c-Src和信号转导与转录激活因子3来诱导IL-10的表达^[17]。失活的AhR和NF- κ B亚基在细胞质中保持静息状态,激活后,AhR与NF- κ B的关键成分p65结合,通过下调p65的表达抑制CYP1A1,同时p65与AhR直接结合,从而揭示了AhR参与NF- κ B通路的机制^[18]。

4 肠道微生物代谢产物在 AhR 信号通路中的调控作用

肠道微生物群通过其代谢产物与AhR信号通路相互作用,对宿主健康产生重要影响。一方面,肠道微生物代谢产物可作为AhR的配体,激活AhR信号通路,调节宿主基因转录;另一方面,肠道微生物群还通过调节AhR的表达水平和磷酸化状态等,影响AhR信号通路的活性。肠道微生物代谢产物主要有色氨酸代谢物、短链脂肪酸和酚类代谢物等。

4.1 色氨酸代谢物

色氨酸的代谢主要有3种途径:①肠道微生物群可以直接将色氨酸转化为多种分子,如吲哚衍生物;②免疫细胞和上皮细胞中的犬尿氨酸通过吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)激活犬尿氨酸通路,产生代谢物;③在肠嗜铬细胞中,色氨酸通过色氨酸羟化酶1转化成5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)^[19]。色氨酸代谢物能够结合和激活AhR,这一系列的过程被称为色氨酸-AhR途径^[20]。活化的色氨酸-AhR通路可以诱导下游细胞因子如IL-22和白细胞介素17(IL-17)的表达,从而维持宿主与肠道菌群之间的内稳态^[20]。口服负载吲哚乙酸的纳米颗粒可促进5-HT分泌并维持肠道屏障功,通过激活AhR调节肠道蠕动^[21]。此外,色氨酸代谢物也可

以通过激活AhR来促进抗炎反应,从而改善中枢神经系统的炎症状况,维持宿主机体平衡^[22]。在中枢神经系统中,AhR存在于神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、单核细胞/巨噬细胞和脑内皮细胞中,它们参与并调节细胞增殖、代谢和免疫反应的靶基因的表达^[22]。色氨酸代谢物可以调节小胶质细胞的活化,伴随着转化生长因子和血管内皮生长因子B的产生,通过AhR调节中枢神经系统相关疾病和星形胶质细胞的转录程序^[23]。

4.1.1 吲哚衍生物

许多吲哚衍生物,如吲哚乙酸、吲哚丙烯酸、吲哚-3-甲醛、吲哚丙酸、吲哚乳酸、吲哚-3-丙酮酸、吲哚-3-乙醛等物质,作为AhR的配体可激活小胶质细胞,通过星形胶质细胞中的AhR传递信号,参与调节中枢神经系统炎症反应^[20]。这些配体可以通过I型干扰素(type I interferon, IFN- I)-AhR-细胞因子信号转导抑制因子2(suppressor of cytokine signaling 2, Socs2)-NF- κ B通路抑制NF- κ B的活化,从而进一步调控炎症反应^[24]。研究发现,双歧杆菌通过产生吲哚-3-乳酸并以AhR介导的方式诱发神经生长因子诱导的神经突生长^[25]。在孕期咖啡因暴露诱导宫内生长受限的大鼠模型中,产后口服吲哚3-丙酸补充剂可有效逆转宫内生长受限相关的自闭症谱系障碍病理和表现^[26]。

4.1.2 犬尿氨酸

犬尿氨酸及其代谢产物可穿过血脑屏障,对神经系统疾病的致病活性和神经递质代谢具有重要意义^[27]。在神经系统中,星形胶质细胞产生的犬尿氨酸具有神经保护作用,而小胶质细胞产生的犬尿氨酸则具有神经毒性^[28]。实现这种神经活性功能不仅依赖于AhR的犬尿氨酸通路的下游产物,还涉及IDO1、色氨酸2,3-双加氧酶2(tryptophan 2,3-dioxygenase 2, TDO2)和AhR的协同进化过程^[18]。色氨酸通过犬尿氨酸途径的分解代谢是由IDO和TDO这两种限速酶介导的,能产生犬尿氨酸作为AhR的激动剂^[29-30]。其中,IDO1-犬尿氨酸-AhR信号通路在介导多种免疫抑制方面发挥重要作用,能在急性炎症中有效抵消过度的促炎反应^[31-32]。IDO1对于维持肠道稳态至关重要。犬尿氨酸调控的IDO1的c-Src依赖性磷酸化通过激活AhR实现,有助于抑制由特定肠道微生物(如鼠伤寒沙门氏菌和B族链球菌)引发的免疫病理学反

应,并促进树突状细胞产生转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)^[33]。此外,TDO2的表达在大脑中也可被检测到,并在神经胶质瘤中被激活^[34]。通过激活 AhR 依赖性途径,TDO2能够促进肿瘤细胞的迁移和存活,预防内毒素耐受性,以及抑制抗肿瘤免疫反应^[35]。

4.1.3 5-HT

人体中超过90%的5-HT是在肠道中产生的,这一过程主要在肠嗜铬细胞中进行^[19]。色氨酸羟化酶1在这一转化过程中将色氨酸转化为5-羟色氨酸,进而代谢为5-HT^[19]。在生理条件下,外周的5-HT无法通过血脑屏障,因此其在肠道和其他外周组织中的局部作用显得尤为重要^[19]。研究发现,人体巨噬细胞中存在一个功能性的5-HT/5-HT_{2B}/AhR轴,使得5-HT能够增强 AhR 的活性,进而调节免疫反应和对外源物质的生物反应^[36]。这种调节机制在维持机体稳态和抵御外来病原体方面发挥着重要作用。此外,5-HT还能够通过激活 AhR 影响免疫系统对肿瘤的识别和清除^[37]。研究表明,5-HT可能抑制巨噬细胞、T/B淋巴细胞和抗原呈递细胞等免疫细胞的功能,使得肿瘤细胞更易于侵入无瘤区域^[38]。此外,5-HT衍生的代谢物5-羟基吲哚-3-乙酸能够激活 AhR,这一代谢物是新发现的调节性B细胞的转录标志物,对关节炎具有抑制作用^[39]。

4.2 短链脂肪酸

Modoux等^[40]对58种肠道菌群依赖性的代谢物进行体外筛选,发现短链脂肪酸,尤其是丁酸能显著激活 AhR 信号通路。丁酸并不直接与 AhR 互作,也不通过抑制 AhR 配体清除、激活短链脂肪酸受体或抑制 AhR 降解等间接机制来激活 AhR。相反,它通过与 AhR 配体协同作用,抑制组蛋白脱乙酰酶来重塑染色质构象,从而促进 AhR 与其靶基因启动子的结合,进而上调 AhR 信号^[40]。Marinelli等^[41]通过筛选在人肠上皮细胞系中表达的 AhR 的共生细菌上清液,发现丁酸能够诱导 AhR 的活性和肠上皮细胞中 AhR 依赖性基因的转录。这一发现进一步支持了丁酸在激活 AhR 信号通路中的重要作用。调节性B细胞在控制自身免疫和炎症中起着关键作用,IL-10是识别调节性B细胞的标志。研究表明,AhR能够调节产生IL-10的B细胞亚群(如CD19⁺、CD21⁺、CD24⁺调节性B细胞)的分化和功能,从而防止过度炎症反应^[42]。IL-22作为IL-10家族的成员,是宿主通过诱导抗菌肽和促

进上皮屏障功能来防止肠道炎症损伤的核心^[43]。丁酸可通过上调 AhR 表达和缺氧诱导因子来促进 CD4⁺T 细胞和固有淋巴细胞产生 IL-22^[44]。此外,在人肝癌细胞及人原代肝细胞中,丁酸以剂量依赖性方式上调了 AhR 及其靶基因表达,影响肝酶的代谢能力^[45]。

4.3 酚类代谢物

6H-二苯并[b,d]吡喃-6-酮衍生物(尿石素)是肠道微生物群分解鞣花酸所得的独特代谢产物^[46]。这一转化过程起始于鞣花酸的环裂解,随后通过顺序脱羧形成不同种类的尿石素。尽管这些酚类代谢物在肝脏或肠细胞中结合后会作为Ⅱ期偶联物通过尿液排出,但它们主要在肠道中产生并发挥功能^[47]。多项研究揭示了尿石素A在调节免疫反应和肠道健康方面的关键作用。Bobowska等^[48]发现,尿石素A具有最有效的抑制炎症反应的能力。在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中,尿石素A作为 AhR 的激动剂,显著降低了树突状细胞中炎症基因的表达,减少了细胞活性,并通过激活 AhR 来调节 IL-17 家族信号通路,从而阻断辅助性T细胞17的分化^[49]。此外,尿石素A通过激活 AhR-Nrf2 途径上调紧密连接蛋白表达,进而增强肠道屏障功能^[50],通过调节肠道微生物群和色氨酸代谢,促进吲哚-3-醛的产生,激活 AhR/IL-22 轴,抑制结肠炎症^[51]。Muku等^[46]发现,尿石素A在人肝癌细胞和人结直肠腺癌细胞中表现为 AhR 激动剂,而在Hepa1.1小鼠细胞中则显示出激动剂的潜力。这一差异可能源于不同细胞类型中 AhR 的表达水平和调控机制的不同。

目前,关于花青素在 AhR-CYP1A 信号通路中的作用已经得到广泛研究。在评估的21种不同花青素中,仅天竺葵素-3-O-芸香糖苷和矢车菊素-3,5-O-二葡萄糖苷能够以剂量依赖性的方式在肝癌和肠癌细胞中激活 AhR^[52]。这两种花青素能够诱导这些细胞中 CYP1A1 mRNA 的表达,但在蛋白质表达层面并无明显诱导作用,且在原代人肝细胞培养物中也没有观察到对 CYP1A1 mRNA 或蛋白质表达的诱导^[52]。另外,研究还发现,槲皮素、白藜芦醇和姜黄素等化合物能够间接激活 AhR^[53]。槲皮素能够以 AhR 依赖性方式诱导 CYP1A1 的表达,同时减少 AhR 的功能活性并增加 AhR 抑制因子/ARNT 的表达。白藜芦醇通过抑制转录因子 AhR 和 ARNT 在 CYP1A1 和 CYP1B1 基因

增强子区域的XREs的募集,直接或间接地抑制CYP1家族成员的诱导^[54-55]。3,4,5-三羟基苯甲酸(没食子酸)作为一种存在于水果和植物中的酚类代谢产物,也是作为AhR调节剂研究的重要对象之一^[52]。体外试验表明,在不同细胞类型(乳腺癌细胞、T细胞、巨噬细胞)中没食子酸能够作为AhR的激动剂,诱导AhR的核易位和AhR靶基因(如CYP1A1)的表达,并以AhR依赖性方式促进癌细胞的凋亡,并降低癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[56-57]。

5 潜在的治疗应用

AhR在皮肤、肺部和肠道等组织中的广泛表达,为开发针对与这些部位相关的免疫炎症性疾病的新药提供了新视角。皮肤是AhR高表达和AhR配体高可用性的部位,AhR参与皮肤稳态和免疫网络等多种功能^[58]。目前,AhR激动剂在皮肤生理和病理中的作用正受到广泛研究,尤其在特应性皮炎和银屑病等炎症性皮肤病的新药开发中,AhR激动剂显示出巨大的应用前景^[58]。此外,AhR在抗病毒免疫方面也发挥着关键作用。研究表明,AhR是寨卡病毒和登革热病毒的宿主因子,通过激活AhR可以增强抗病毒免疫能力。这一发现为开发针对这些病毒的新治疗策略提供了思路^[59]。同样,AhR作为呼吸综合征冠状病毒2的宿主依赖因子,也为针对呼吸综合征冠状病毒2及其变体的抗病毒治疗提供了新的候选靶点^[60]。在肠道中,AhR及其参与的信号通路对肠上皮内淋巴细胞的发育、维持和功能行使至关重要。通过调节AhR信号,可以抑制肠上皮内淋巴细胞因过度的氧化应激压力而导致的铁死亡,从而维持肠道内的免疫反应^[61]。

6 结论

肠道微生物群通过代谢产物与AhR信号通路相互作用,对宿主健康产生重要影响。肠道微生物代谢物充当激活AhR的化学信使,介导肠道微生物和宿主健康之间的双向串扰,并可通过免疫、代谢和神经等不同途径调节宿主稳态。此外,肠道微生物代谢物与AhR信号通路的相互作用可能影响动物的生长性能和抗病力等。通过调整饲料成分或添加特定的代谢产物(吡啶化合物、短链脂肪酸和酚类代谢物),促进肠道微生态平衡,从而提高动物的健康状况和生产性能。同时,深入了解肠道微生物群与AhR信号通路之间的相互作用机制有助于揭示宿主健康的

维持和疾病的发生机制,对于开发新型的治疗策略和药物也具有重要的意义。但目前仍然存在一些需要解决的问题:①某些代谢物对AhR的激活可能是与代谢途径中产生的其他化合物共同作用的结果;②未来的研究需要剂量反应试验,人类或动物饮食中代谢物的最佳剂量仍有待阐明,这对于维持健康至关重要;③不同物种间AhR的配体和功能不同,各种代谢物对AhR的许多影响需要在不同物种细胞中进一步证实。

参考文献

- [1] AVILLA M N, MALECKI K M C, HAHN M E, et al. The ah receptor: adaptive metabolism, ligand diversity, and the xenokine model[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2020, 33(4): 860-879.
- [2] MA N, HE T, JOHNSTON L J, et al. Host-microbiome interactions: the aryl hydrocarbon receptor as a critical node in tryptophan metabolites to brain signaling[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1203-1219.
- [3] BAKER J R, SAKOFF J A, MCCLUSKEY A. The aryl hydrocarbon receptor (ahr) as a breast cancer drug target[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2020, 40(3): 972-1001.
- [4] CORRE S, TARDIF N, MOUCHET N, et al. Sustained activation of the aryl hydrocarbon receptor transcription factor promotes resistance to braf-inhibitors in melanoma[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 4775.
- [5] LIU Y Y, LIANG X Y, DONG W Q, et al. Tumor-repopulating cells induce PD-1 expression in CD8⁺T cells by transferring kynurenine and ahr activation[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 480-494.
- [6] CAMPESATO L F, BUDHU S, TCHACHA J, et al. Blockade of the ahr restricts a treg-macrophage suppressive axis induced by l-kynurenine[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4011.
- [7] GHOSH S, WHITLEY C S, HARIBABU B, et al. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 11(5): 1463-1482.
- [8] STOCKINGER B, SHAH K, WINCENT E. AHR in the intestinal microenvironment: safeguarding barrier function[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(8): 559-570.
- [9] HU J, CHEN J W, XU X J, et al. Gut microbiota-derived 3-phenylpropionic acid promotes intestinal epithelial barrier function via ahr signaling[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 102.
- [10] PERNOMIAN L, DUARTE-SILVA M, DE BARROS CARDOSO C R. The aryl hydrocarbon receptor (AHR) as a potential target for the control of intestinal inflammation: insights from an immune and bacteria sensor receptor[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2020, 59(3): 382-390.
- [11] HU J K, DING Y, LIU W, et al. When ahr signaling pathways meet

- viral infections[J]. *Cell Communication and Signaling: CCS*, 2023, 21(1): 42.
- [12] GIANI TAGLIABUE S, FABER S C, MOTTA S, et al. Modeling the binding of diverse ligands within the Ah receptor ligand binding domain[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 10693.
 - [13] RANNUG A, RANNUG U. The tryptophan derivative 6-formylindolo[3, 2-b]carbazole, ficz, a dynamic mediator of endogenous aryl hydrocarbon receptor signaling, balances cell growth and differentiation[J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2018, 48(7): 555–574.
 - [14] VYHLÍDALOVÁ B, KRASULOVÁ K, PEČINKOVÁ P, et al. Gut microbial catabolites of tryptophan are ligands and agonists of the aryl hydrocarbon receptor: a detailed characterization[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(7): 2614.
 - [15] BARROSO A, MAHLER J V, FONSECA-CASTRO P H, et al. The aryl hydrocarbon receptor and the gut-brain axis[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2021, 18(2): 259–268.
 - [16] SONDERMANN N C, FABBENDER S, HARTUNG F, et al. Functions of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) beyond the canonical AHR/ARNT signaling pathway[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2023, 208: 115371.
 - [17] ZHU J Y, LUO L, TIAN L X, et al. Aryl hydrocarbon receptor promotes il-10 expression in inflammatory macrophages through src-stat3 signaling pathway[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2033.
 - [18] LI K W, LI K Y, HE Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor: a bridge linking immuno-inflammation and metabolism in atherosclerosis [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2023, 216: 115744.
 - [19] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(6): 716–724.
 - [20] NICOLAS G R, CHANG P V. Deciphering the chemical lexicon of host-gut microbiota interactions[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2019, 40(6): 430–445.
 - [21] CHEN Y, PAN R L, MEI L Y, et al. Colon-targeted delivery of indole acetic acid helps regulate gut motility by activating the ahr signaling pathway[J]. *Nutrients*, 2023, 15(19): 4282.
 - [22] SUN Y M, WANG S, LIU B W, et al. Host-microbiome interactions: tryptophan metabolism and aromatic hydrocarbon receptors after traumatic brain injury[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(13): 10820.
 - [23] ROTHHAMMER V, BORUCKI D M, TJON E C, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites[J]. *Nature*, 2018, 557(7707): 724–728.
 - [24] MARSLAND B J. Regulating inflammation with microbial metabolites[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(6): 581–583.
 - [25] WONG C B, TANAKA A, KUHARA t, et al. potential effects of indole-3-lactic acid, a metabolite of human bifidobacteria, on ngf-induced neurite outgrowth in PC12 cells[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(3): 398.
 - [26] WANG T T, CHEN B D, LUO M C, et al. Microbiota-indole 3-propionic acid-brain axis mediates abnormal synaptic pruning of hippocampal microglia and susceptibility to asd in iugr offspring[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 245.
 - [27] GARRISON A M, PARROTT J M, TUÑÓN A, et al. Kynurenine pathway metabolic balance influences microglia activity: targeting kynurenine monooxygenase to dampen neuroinflammation[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 94: 1–10.
 - [28] PLATTEN M, NOLLEN E A A, RÖHRIG U F, et al. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(5): 379–401.
 - [29] CHEN L M, BAO C H, WU Y, et al. Tryptophan-kynurenine metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 135.
 - [30] DENG Y Y, ZHOU M F, WANG J F, et al. Involvement of the microbiota-gut-brain axis in chronic restraint stress: disturbances of the kynurenine metabolic pathway in both the gut and brain[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1–16.
 - [31] SALMINEN A. Role of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (ido1) and kynurenine pathway in the regulation of the aging process[J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 75: 101573.
 - [32] LABADIE B W, BAO R Y, LUKE J J. Reimagining ido pathway inhibition in cancer immunotherapy via downstream focus on the tryptophan-kynurenine-aryl hydrocarbon axis[J]. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2019, 25(5): 1462–1471.
 - [33] BESEDE A, GARGARO M, PALLOTTA M T, et al. Aryl hydrocarbon receptor control of a disease tolerance defence pathway[J]. *Nature*, 2014, 511(7508): 184–190.
 - [34] MA W C, YE L, ZHONG C H, et al. Kynurenine produced by tryptophan 2, 3-dioxygenase metabolism promotes glioma progression through an aryl hydrocarbon receptor-dependent signaling pathway [J]. *Cell Biology International*, 2022, 46(10): 1577–1587.
 - [35] CHEONG J E, SUN L J. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy—challenges and opportunities [J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2018, 39(3): 307–325.
 - [36] NIETO C, RAYO I, DE LAS CASAS-ENGEL M, et al. Serotonin (5-HT) shapes the macrophage gene profile through the 5-HT_{2B}-dependent activation of the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Journal of Immunology*, 2020, 204(10): 2808–2817.
 - [37] PARK H, JIN U H, KARKI K, et al. Dopamine is an aryl hydrocarbon receptor agonist[J]. *The Biochemical Journal*, 2020, 477(19): 3899–3910.
 - [38] 梁飞, 孙逸初, 夏铀铀. 基于微生物-肠-脑轴探索神经递质在脑恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 9(13): 685–689.

- [39] ROSSER E C, PIPER C J M, MATEI D E, et al. Microbiota-derived metabolites suppress arthritis by amplifying aryl-hydrocarbon receptor activation in regulatory B cells[J]. *Cell Metabolism*, 2020, 31(4): 837–851.
- [40] MODOUX M, ROLHION N, LEFEVRE J H, et al. Butyrate acts through hdac inhibition to enhance aryl hydrocarbon receptor activation by gut microbiota-derived ligands[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2105637.
- [41] MARINELLI L, MARTIN-GALLAUSIAUX C, BOURHIS J M, et al. Identification of the novel role of butyrate as ahr ligand in human intestinal epithelial cells[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 643.
- [42] PIPER C J M, ROSSER E C, OLEINIKA K, et al. Aryl hydrocarbon receptor contributes to the transcriptional program of IL-10-producing regulatory B cells[J]. *Cell Reports*, 2019, 29(7): 1878–1892.
- [43] OUYANG W J, O'GARRA A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 871–891.
- [44] YANG W J, YU T M, HUANG X S, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4457.
- [45] JOUROVA L, ANZENBACHEROVA E, DOSTAL Z, et al. Butyrate, a typical product of gut microbiome, affects function of the ahr gene, being a possible agent of crosstalk between gut microbiome, and hepatic drug metabolism[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2022, 107: 109042.
- [46] MUKU G E, MURRAY I A, ESPÍN J C, et al. Urolithin A is a dietary microbiota-derived human aryl hydrocarbon receptor antagonist[J]. *Metabolites*, 2018, 8(4): 86.
- [47] ESPÍN J C, LARROSA M, GARCÍA-CONESA M T, et al. Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic acid-derived metabolites: the evidence so far[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2013, 2013: 270418.
- [48] BOBOWSKA A, GRANICA S, FILIPEK A, et al. Comparative studies of urolithins and their phase ii metabolites on macrophage and neutrophil functions[J]. *European Journal of Nutrition*, 2021, 60(4): 1957–1972.
- [49] SHEN P X, LI X, DENG S Y, et al. Urolithin a ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting aryl hydrocarbon receptor[J]. *EBioMedicine*, 2021, 64: 103227.
- [50] SINGH R, CHANDRASHEKHARAPPA S, BODDULURI S R, et al. Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 89.
- [51] MA M X, WANG Y X, FAN S Q, et al. Urolithin a alleviates colitis in mice by improving gut microbiota dysbiosis, modulating microbial tryptophan metabolism, and triggering ahr activation[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(20): 7710–7722.
- [52] KAMENICKOVA A, ANZENBACHEROVA E, PAVEK P, et al. Effects of anthocyanins on the AhR-CYP1A1 signaling pathway in human hepatocytes and human cancer cell lines[J]. *Toxicology Letters*, 2013, 221(1): 1–8.
- [53] MOHAMMADI-BARDBORI A, BENGTSSON J, RANNUG U, et al. Quercetin, resveratrol, and curcumin are indirect activators of the aryl hydrocarbon receptor (AHR)[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2012, 25(9): 1878–1884.
- [54] BEEDANAGARI S R, BEBENEK I, BUI P, et al. Resveratrol inhibits dioxin-induced expression of human CYP1A1 and CYP1B1 by inhibiting recruitment of the aryl hydrocarbon receptor complex and rna polymerase ii to the regulatory regions of the corresponding genes[J]. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology*, 2009, 110(1): 61–67.
- [55] CIOLINO H P, YEH G C. Inhibition of aryl hydrocarbon-induced cytochrome P-450 1A1 enzyme activity and CYP1A1 expression by resveratrol[J]. *Molecular Pharmacology*, 1999, 56(4): 760–767.
- [56] HANIEH H, IBRAHIM H I M, MOHAMMED M, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by gallic acid suppresses progression of human breast cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. *Phyto-medicine*, 2022, 96: 153817.
- [57] ABDULLAH A, MAGED M, IBRAHIM H I M, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by a novel agonist ameliorates autoimmune encephalomyelitis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0215981.
- [58] 蔡亚仙, 贾剑敏, 陈明. 芳香烃受体在治疗免疫炎症性皮肤病中的应用和新药开发[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(19): 1979–1986.
- [59] GIOVANNONI F, BOSCH I, POLONIO C M, et al. AHR is a zika virus host factor and a candidate target for antiviral therapy[J]. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(8): 939–951.
- [60] SHI J D, DU T F, WANG J B, et al. Aryl hydrocarbon receptor is a proviral host factor and a candidate pan-sars-cov-2 therapeutic target[J]. *Science Advances*, 2023, 9(22): eadf0211.
- [61] PANDA S K, PENG V, SUDAN R, et al. Repression of the aryl-hydrocarbon receptor prevents oxidative stress and ferroptosis of intestinal intraepithelial lymphocytes[J]. *Immunity*, 2023, 56(4): 797–812.

(编辑:王博瑶, wangboyaowby@qq.com)